

5 糖尿病性腎症末期腎不全患者の血糖コントロールにおける

ミチグリニドの有効性

唐澤奈津子* 近藤照貴*

中山一孝* 島田美貴* 望月峻成*

はじめに

1998年以降糖尿病性腎症は透析導入原因疾患の第1位であり2005年の糖尿病性腎症による透析患者は全体の31%と増加の一途をたどっている¹⁾。その一方で透析導入後の血糖コントロール指標の選択および治療目標、それを達成するための治療戦略については十分なコンセンサスが得られていない。

末期腎不全における糖尿病患者の薬物治療において経口血糖降下薬は重篤な低血糖などの副作用により禁忌なものが多い。そのためインスリン治療が主体であるが、強化療法は高齢化に伴う手指の巧緻性の低下や視力障害、糖尿病治療へのモチベーションの低下などから実施困難なことが多く、2型糖尿病で最もよく行われてきた混合型製剤の2回注射は夜間から早朝にかけて低血糖をきたすリスクがある(表1)²⁾。

2004年より使用可能となった速攻型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドはSU剤より作用時間が短く、慎重投与ながら末期腎不全患者でも使用可能な薬剤である。今回我々は糖尿病性腎症末期腎不全でミチグリニドの内服治療をおこなった症例を対象とし、ミチグリニドの有効性とその適応条件について検討した。

対象及び方法

当院血液透析患者のうち糖尿病患者は49名で食事療法が17名(34.7%)、内服治療が9名(18.4%)、インスリン治療が23名(46.9%)であった(表2)。この中でミチグリニド内服又は中間型インスリン注射併用で治療をしていた5名と腎症4期でミチグリニド内服治療をしていた2名を加えた計7例を対象とした。ミチグリニド内服中の透析患者のうち観察期間が短い1例は対象から除外した。

対象患者の平均年齢は68.9±13.0歳、平均BMIは21.7±3.2、平均糖尿病歴は22.3±11.4年であった。変更前の治療方法はインスリン治療4例、内服治療2例、食事療法1例であった(表3)。

各症例におけるミチグリニド治療後のHbA1c、GA、1日血糖平均M値(各食前・食後2時間・眠前・深夜)による血糖コントロール状況と副作用を調査した。

結果

7例中3例はミチグリニド内服のみで治療しており投与量は2例が15mg/日、1例が30mg/日であった。4例は中間型インスリンを併用しており投与量はミチグリニド15mg/日、平均1日インスリン量は9.5単位であった。ミチグリニド治療後

表1 糖尿病性腎症末期腎不全患者の血糖コントロールのstrategy

	利点	欠点
1. 食事療法		
2. 経口血糖降下薬		
αGI	治療が簡便で低血糖がない	作用が弱い
少量のSU剤	治療が簡便で作用が確實	遅延性低血糖の危険、原則禁忌
ミチグリニド	治療が簡便、軽症例で有効	作用が弱いが、低血糖の危険あり
3. インスリン療法		
N(Q)	比較的治療が簡便	追加分泌の補充が必要
Premix-Premix	比較的治療が簡便	夜間低血糖の危険
R(Q)+R(Q)+R(Q)	基礎分泌が十分ならエンローール良	治療が煩雑
Premix+R(Q)+R(Q)	よいコントロールがしやすい	治療が煩雑
R(Q)+R(Q)+R(Q)+N(Q)	よいコントロールがしやすい	治療がかなり煩雑

Q:速達効果 R:運動効果 N:中間型 G:持効型 Premix:混合型 M:ミチグリニド

表2 当院における透析患者の糖尿病治療状況

薬剤・投与方法・使用量	患者数(人)	HbA1c	GA	GA/HbA1c	
食事療法	17(34.7%)	5.2±0.7	20.2±2.5	4.0±0.8	
経口血糖降下薬	9(18.4%)				
αGI	2	5.3±0.1	24.0	4.5±0.1	
SU	5	7.4±0.8	27.0±3.0	3.7±0.2	
ミチグリニド(Q)	2	6.9±0.2	25.2±4.2	3.7±0.5	
インスリン療法	17.7(35.7%)				
中間型×1	6.0	4	6.5±1.1	25.5±3.6	4.0±0.1
中間型×2	18.7	6	7.1±1.3	25.6±3.6	3.3±0.7
混合型-Q-Q	19.0	2	5.2±0.3	17.5±2.2	3.3±0.3
混合型×3	41.0	2	9.7±0.6	31.7±4.6	3.3±0.3
中間型×1+αGI	7.5	2	5.7±0.1	21.8±3.0	3.8±0.4
中間型×1+M	12.0	4	7.3±1.3	26.8±8.6	3.6±0.5
R/Q×3+G	27.0	2	7.6±0.9	31.8±10.7	4.1±0.9
CSII	30.0	1	6.3	21.1	3.3
	49		6.3±1.5	23.4±5.3	3.8±0.7

*長野中央病院内科 〒380-0814 長野市西鶴賀町1570

表3 対象の内訳

	年齢 (歳)	性別	BMI	糖尿病歴 (年)	腎症病期 (透析歴)	治療方法
①	75	F	18.7	37	4	insulin
②	73	F	25.9	22	4	insulin
③	88	F	20.3	33	5(1m)	SU
④	46	M	24.5	4	5(1m)	-
⑤	61	F	20.5	22	5(1y6m)	αGI
⑥	69	F	24.5	28	5(1y4m)	insulin
⑦	70	M	17.6	30	5(12y)	insulin
平均	68.9±13.0		21.7±3.2	22.3±11.4		

表4 ミチグリニド使用後血糖コントロール

治療方法 (/日)	M値	HbA1c (%)	GA (%)	低血糖
① M15mg	13	4.5	26.1	(-)
② M30mg	22	6.4	22.3	(-)
③ M15mg	9	7.2	20.9	(-)
④ M15mg+N10u	12	6.2	19	(-)
⑤ M15mg+N7u	7	7.0	27.7	(-)
⑥ M15mg+N10u	11	6.4		(-)
⑦ M15mg+N11u	19	9.3	36.5	(-)
平均	13.3±3.8	6.5±1.1	24.8±6.8	

(M:ミチグリニド N:中間型インスリン)

の最終平均M値は13.3±3.8, 平均HbA1cは6.5±3.8%, 平均GAは24.8±6.8%であった(表4)。

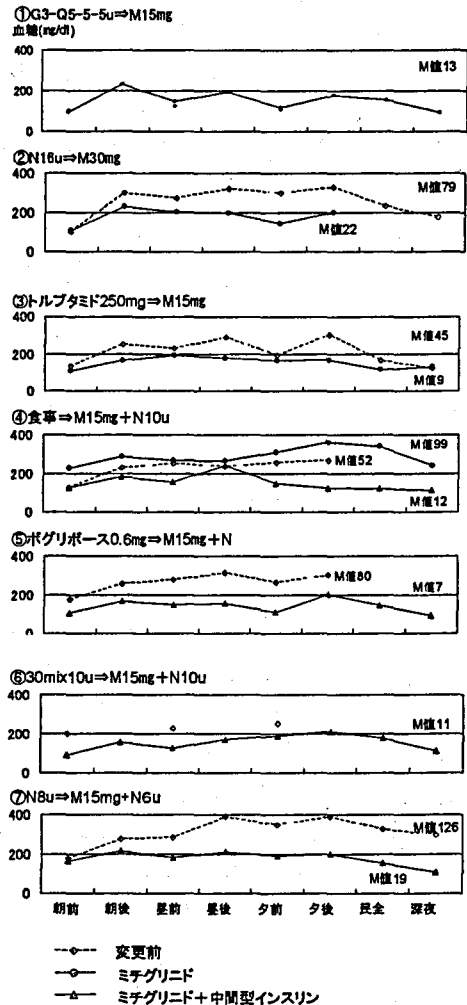
各症例の治療変更前後の1日血糖を図1に示す。症例①はインスリン持効型(G)3単位+超速効型(Q)各食前5単位/日にて治療していたが、ミチグリニド15mg/日投与で食前血糖は変更前とほぼ変わらず、同等であった。症例②はミチグリニド15mg/日にて昼・夕食前血糖が200-250mg/dlと高値であったため30mg/日に増量したところM値22, HbA1c6.4%, GA22.3%となった。症例④はミチグリニド15mg/日にてM値99と高値であったため中間型インスリン10単位併用としたところM値12, HbA1c6.2%, GA19%となった。症例⑦は中間型インスリン8単位にて血糖コントロール不可でミチグリニド15mg/日内服を追加し2週間後のM値は19であったが、その後コントロール悪化し、インスリンを増量したもののHbA1c9.3%, GA36.5%であった。7例とも低血糖を含む重篤な副作用は認めなかった。

考察

糖尿病透析患者の血糖管理の指標については議論のあるところであるが、現時点では少なくともHbA1c8%未満を目標とすべきとされている^{3,4,5)}。今回調査した7例中1例がHbA1c8%未満を満たさなかった。

ミチグリニド内服で治療した3例のうち1例は30mg/日への増量が必要であったが、2例は15mg/日で良好なコントロールが得られた。腎不全患者では健常人と比べミチグリニドの最高血中濃度は低値だが血中半減期は延長することが知られており投与量についても少量からの投与が勧められている。腎不全患者ではトラフ値は健常人より高値であるが内服後2時間値は同等で、蓄積に

図1 治療変更前後の1日血糖



よる漸増傾向はないと報告されているが⁹⁾、低血糖を来した報告もある⁷⁾。投与量については5～30 mg/日と様々な報告が散見され、透析日と非透析日の投与量変更も行われている⁹⁾。今回検討した7例は低血糖を認めず15 mg/日は比較的安いかつ有効な投与量と考えられたが、経口摂取量が不安定な症例では低血糖のリスクが高く、朝1回又は朝昼2回の少量投与からの開始や、食事量による増減の検討も必要である。

ミチグリニドに中間型インスリンを併用した4例のうち3例は良好なコントロールが得られたが1例はコントロール不可であった。コントロール可能だった3例のインスリン総量は平均9.0単位だった。透析患者に対するミチグリニドと持効型インスリン併用の有効性が報告されているが⁹⁾、腎不全患者はインスリンクリアランスが低下するため¹⁰⁾中間型インスリンでも同等の効果が得られる可能性がある。

インスリン枯渇例はミチグリニド適応外であるが、腎不全患者のインスリン分泌能の評価方法は確立されていない。腎不全患者は血中CPR高値となるため評価は難しいが、空腹時血中CPR測定の有用性を示唆する報告もあり¹¹⁾、インスリン分泌能の評価方法と治療選択は今後の課題と考える。

結語

1. 末期腎不全患者におけるミチグリニド適応症例は食事摂取量、内服コンプライアンスが安定しており食後高血糖となる症例、また中間型インスリン注射10単位程度で空腹時血糖が制御可能な症例と考えられた。
2. 15 mg/日は比較的安いかつ有効な投与量と考えられるが、低血糖に対しては厳重な警戒が必要である。
3. 自験例からは糖尿病性腎症透析患者の10%程度にミチグリニド適応症例が存在するものと推定された。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現状(2006年12月31日現在)
- 2) 古家大祐：新たな薬物の登場—透析患者への適応Ⅲ各臓器における新たな薬物(6)糖尿病。臨床透析

22: 67-74, 2006

- 3) 古家大祐：維持血液透析療法 尿毒症の病態論 糖代謝異常。日本臨床62: 114-117, 2004
- 4) 稲葉雅章 他：透析患者の合併症とその対策 血糖コントロール指標と血液透析患者での特殊性。腎と透析60: 901-904, 2006
- 5) Takeshi O, et al: Impact of Glycemic Control on Survival of Diabetic Patients on Chronic Regular Hemodialysis. Diabetes Care 29: 1496-1500, 2006
- 6) 竹田徹朗 他：腎不全患者におけるミチグリニドの薬物動態と有効性。糖尿病50: S-152, 2007
- 7) 伊藤俊 他：維持透析患者へのミチグリニドの使用経験。透析会誌38: 712, 2005
- 8) 小松まち子 他：糖尿病透析患者に対するミチグリニド長期投与の効果と安全性。糖尿病50: S-152, 2007
- 9) 床尾万寿雄 他：insulin glargine と mitiglinide の併用で血糖コントロールが改善された維持透析中の糖尿病患者の1例。透析会誌38: 931, 2005
- 10) Mak.R.H.K.: Renal disease, Insulin resistance, and glucose intolerance. Diabetes review 2: 19-28, 1994
- 11) 梶本宗孝 他：糖尿病合併透析患者におけるミチグリニドの臨床的効果。腎と透析60: 665-668, 2006